



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛОКАЛЬНО ВВОДИМЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ОПИОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Ю. А. КОЛЕСНИКОВ

Медицинский центр «Кордамед», г. Таллинн, Эстония

В обзоре представлены научные данные литературы о серьезных побочных эффектах широко применяемых для лечения острой и хронической боли нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и опиоидных анальгетиков. С целью уменьшения частоты появления побочных эффектов в клинической практике используют пероральные комбинации НПВС и опиоидов. К сожалению, эффективность и безопасность этих комбинаций также не отвечают современным требованиям к анальгетикам. Локальное применение НПВС и опиоидов является одним из альтернативных методов лечения, который позволит уменьшить дозу системно вводимых препаратов. Периферические механизмы играют ключевую роль в системной му-опиоидной анальгезии. Использование этих механизмов в создании обезболивающих препаратов открывает многообещающие перспективы в лечении острой и хронической боли.

Ключевые слова: НПВС, опиоиды, побочные эффекты, периферические механизмы, топикал

Для цитирования: Колесников Ю. А. Перспективы использования комбинации локально вводимых нестероидных противовоспалительных средств и опиоидов в лечении боли периферического генеза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-41-47

PROSPECTS OF USING A COMBINATION OF LOCALLY INJECTED NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND OPIOIDS IN PERIPHERAL PAIN MANAGEMENT

YU. A. KOLESNIKOV

Kordamed AS, Tallinn, Estonia

The article reviews scientific literature on serious side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioid analgesics widely used to treat acute and chronic pain. In order to reduce the incidence of side effects in clinical practice, oral combinations of NSAIDs and opioids are used. Unfortunately, the efficacy and safety of these combinations also do not meet contemporary requirements for analgesics. Local use of NSAIDs and opioids is one of the alternatives, which will reduce the dose of systemically administered drugs. Peripheral mechanisms play a key role in systemic mu-opioid analgesia. The use of these mechanisms when developing medication for pain relief offers promising prospects in the treatment of acute and chronic pain.

Key words: NSAIDs, opioid, side effects, peripheral mechanisms, topical

For citations: Kolesnikov Yu.A. Prospects of using a combination of locally injected non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in peripheral pain management. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 41-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-41-47

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее широко применяемых фармакологических препаратов в лечении острых и особенно хронических болевых синдромов. К сожалению, недостаточно контролируемое потребление НПВС приводит к появлению многочисленных легких и серьезных побочных эффектов. Так, по данным L. Laine, только в США в 2000 г. было выписано более 111 400 000 рецептов на НПВС [12, 13]. Кроме того, ежегодно в США продается более 30 млрд таблеток безрецептурных препаратов этой группы, таких как ибупрофен, аспирин и напроксен [4, 37]. Современные технологии позволяют регистрировать, накапливать и анализировать медицинскую информацию. Благодаря этому побочные эффекты НПВС, в том числе и серьезные, хорошо известны. Наиболее распространенными и опасными среди них являются желудочно-кишечные кровотечения и сердечно-сосудистые осложнения, часто приводящие к летальным исходам [1, 5, 25, 37]. В этих исследованиях показано, что желудочно-кишечное кровотечение или перфорированная язва явились причиной хирургического вмеша-

тельства или летального исхода у 32% больных с хронической болью, которые принимали различные комбинации НПВС [17, 26, 27].

Появление в конце 90-х годов селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике, казалось, решит проблему серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Действительно, количество случаев изъязвлений слизистой желудка и последующих кровотечений уменьшилось, но резко возросло количество летальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [38]. Также долго считалось, что классические НПВС не обладают токсичными эффектами на сердечно-сосудистую систему. Однако, по данным общенационального эпидемиологического исследования, проведенного в Дании с 1996 по 2016 г., были получены неутешительные результаты. M. Schmid et al. (2018) показали, что длительный прием диклофенака у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (коронарный атеросклероз, гипертония, аритмия) увеличивал риск появления инфаркта миокарда или инсульта мозга у этих больных на 50% по сравнению с теми,

кто не принимал этот препарат. Ибупрофен, напроксен и парацетамол увеличивали риск появления инфаркта миокарда или инсульта на 20% [23]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время клинико-эпидемиологические данные не позволяют выявить выраженных преимуществ между селективными и неселективными ингибиторами циклооксигеназы 1 и 2 в контексте безопасности лечения.

Опиоидные мю-анальгетики широко применяют в клинической практике для лечения в первую очередь послеоперационной боли и болевого синдрома у онкологических больных. Но с конца 90-х годов мю-опиодные анальгетики, особенно морфин и оксикодон пролонгированного действия, стали использовать для лечения болевого синдрома и у неонкологических больных. Начиная с 2008 г. в США их использование приобрело характер эпидемии. Так, в 2015 г. было выписано более 190 млн рецептов на опиоидные анальгетики, что, естественно, привело к увеличению числа осложнений, госпитализаций и смертности от передозировки опиоидов [8, 16, 29].

Именно в первую очередь вопросами безопасности объясняются появление и широкое внедрение в клиническую практику методов кожного (топикал) введения НПВС и локальных анестетиков в форме кремов, мазей, гелей и спреев [3, 39]. Другое перспективное направление – использование опиоидных анальгетиков с периферическими механизмами действия. Опиоидные мю- и дельта-рецепторы также локализируются на периферических окончаниях – на тонкомиелиновых А-, дельта- и в основном на немиелиновых кожных С-сенсорных волокнах и соответствующих периферических нейронах задних ганглий [35]. На уровне периферических нейронов и нервных окончаний морфин модулирует активность в основном двух подтипов ванилоидных (TRPM3, TRPM1) рецепторов, расположенных на тех же внутрикожных аксонах, что и мю-рецепторы, и которые возбуждаются при интенсивном (более 50°C) термическом стимулировании кожи [35]. В доклинических исследованиях установлено, что повышение синтеза опиоидных рецепторов зависит от продолжительности воспаления. Показано, что повышение связывания мю-опиоидов с рецепторами в периферических нейронах обусловлено как увеличением числа нейронов, экспрессирующих эти рецепторы, так и увеличением их количества в нейронах; при этом химическое средство опиоидных агонистов к рецепторам оставалось неизменным. Количество мю-рецепторов на внутрикожных нервных окончаниях также увеличивается во время продолжительного воспаления, что, несомненно, играет роль в усилении эффективности локально вводимых морфина и мю-пептида DAMGO. Эти доклинические доказательства исключительной важности периферических механизмов локальной мю-опиоидной анальгезии являются основанием для будущего использования метода в клинике.

Для фармакотерапии хронической боли, особенно в повседневной амбулаторной практике,

по-прежнему необходимы доступные анальгетики с хорошим соотношением эффективность/переносимость. Лечение слабой боли не представляет серьезной проблемы в амбулаторных условиях. Такая боль может быть купирована путем короткого курса монотерапии одним из легкодоступных неопиоидных анальгетиков (парацетамол, НПВС), назначаемых с учетом индивидуальных особенностей пациента. При боли от умеренной до сильной интенсивности задача усложняется ввиду необходимости подключения опиоидного анальгетика. В этом аспекте для широкой врачебной практики представляет интерес анальгетик залдиар («Грюненталь», Германия), содержащий в одной таблетке комбинацию фиксированной дозы парацетамола (325 или 650 мг) и трамадола (37,5 или 75 мг). В США у 1 197 пациентов было выполнено исследование эффективности и переносимости комбинации трамадол (75 мг)/парацетамол (650 мг) в сравнении с аналогичной дозой каждого из этих анальгетиков по отдельности при острой зубной боли и хроническом болевом синдроме (боль в спине, остеоартрит) [24]. По качеству и продолжительности (5,03 ч) анальгезии комбинация этих препаратов соответствует эффективности ибупрофена в дозе 400 мг и значительно превосходит трамадол в дозе 75 мг, парацетамол в дозе 650 мг и плацебо. Однако частота появления побочных эффектов и их интенсивность (тошнота – 23%, рвота – 21%, головокружение – 5%) сравнима с показателями в группе исследования трамадола в чистом виде [24], т. е. переносимость комбинации препаратов (трамадола и парацетамола) была такой же, как и одного трамадола. В другой, достаточно широко применяемой в клинике комбинации препаратов кодеина и парацетамола метаанализ выявил лишь незначительное повышение эффективности при комбинированном их применении по сравнению с монотерапией парацетамолом. Как отмечают авторы, такое усиление эффективности не оказалось клинически значимым [41].

Способность при локальном применении НПВС уменьшать потребность в системно назначаемых средствах очень важна для пожилых людей, у которых прием системных НПВС ограничивается рядом сопутствующих заболеваний и более высоким риском появления осложнений. Избежать полностью системных нежелательных эффектов позволяет монотерапия локально вводимыми НПВС. При этом способе введения создается повышенная концентрация препарата в месте воспаления, но в общий кровоток поступает лишь незначительное количество действующего вещества [32]. Как известно, кожа представляет барьер, через который в системный кровоток проникает только ограниченное количество фармакологических препаратов и токсинов. Химические компоненты локально действующих препаратов в первую очередь сталкиваются на своем пути с роговым слоем (stratum corneum) эпидермиса, который является основным барьером для трансдермальных форм препаратов. Он состоит из

плотного и неструктурированного слоя кератиноцитов без ядра («мертвые» клетки), окруженных билипидным слоем. Толщина слоя колеблется от 10 до 20 мк. Расстояние от рогового слоя до нервных окончаний и нервных подкожных сплетений, где в основном локализируются антиноцицептивные системы, такие как опиоидные рецепторы или натриевые каналы, составляет 80–150 мк [2, 9, 18, 33]. Препараты достигают этих мишеней в основном пассивной диффузией, по градиенту концентрации. Еще одним важным условием для трансдермального проникновения является молекулярная масса вещества. Через кожу могут проникать вещества, молекулярная масса которых не превышает 500 Да [2]. Большинство НПВС и других препаратов, применяемых для локальной терапии, отвечают этому требованию: молекулярная масса диклофенака составляет 296 Да, ибупрофена – 206 Да, кетопрофена – 254 Да, морфина – 285 Да, метадона – 309 Да. Другим не менее важным фактором, способствующим ускорению прохождения препаратов через роговой слой и их накоплению в максимальной близости к внутрикожным мишеням, является правильный выбор кожных пенетрантов. Повышенная таким образом внутри эпидермиса концентрация препаратов характеризуется более сильным и продолжительным анальгезирующим действием.

В преclinical работе мы исследовали взаимодействие между локально (топикал) вводимыми НПВС (ибупрофеном и диклофенаком) и мю-опиоидами (морфином, метадоном, гидрокодом). Целью этого комбинированного подхода является использование препаратов с различными антиноцицептивными механизмами действия и, таким образом, максимально возможного усиления анальгетической активности и продолжительности эффекта. Другой целью был поиск оптимальной комбинации лауриновой кислоты и пропиленгликоля, способствующей более быстрому трансдермальному проникновению опиоидов и НПВС к местам фармакологического действия [10]. В лабораторных экспериментах оценивали эффективность проникновения препаратов во внутренние структуры кожи простым по исполнению и достоверным с научной точки зрения методом – фармакодинамическим (т. е. по силе действия препаратов). Пропиленгликоль является широко используемым трансдермальным пенетрантом для многих препаратов [10]. В наших экспериментах добавление лауриновой кислоты к пропиленгликолю резко улучшало проникновение морфина, измеряемое как ЭД₅₀ препарата. Наблюдали значительное, 19-кратное, усиление силы действия морфина, 7-кратное усиление действия лидокаина и метадона, а также 4-кратное усиление действия диклофенака и ибупрофена при использовании термической модели боли у животных. При исследовании продолжительности действия препаратов, в зависимости от комбинации кожных пенетрантов, различия были еще более очевидными. Добавление лауриновой

кислоты к пропиленгликолю увеличивало продолжительность действия опиоидов в 3 раза [10]. Таким образом, правильное сочетание гидрофильной и гидрофобной фаз в геле резко улучшает растворение и транспортировку препаратов к местам действия и тем самым значительно уменьшает вводимую дозу опиоидов, локальных анестетиков и НСВС.

Модель термического стимулирования широко применяется при исследовании антиноцицептивной активности опиоидов и местных анестетиков, и нечувствительность этого метода к системно (подкожно) вводимым НПВС хорошо известна из многочисленных данных литературы [11, 40]. В ранних исследованиях мы также не регистрировали в этой модели боли анальгетическую активность системно вводимых НПВС (ибупрофен, аспирин, напроксен, кеторолак) [40]. Добавление к ибупрофену и напроксену, но не к аспирину и кеторолаку, небольшой дозы гидрокодона и оксикодона резко усиливало анальгетическое действие опиоидов [40]. Ибупрофен не потенцировал анальгетический эффект других тестируемых опиоидов в этой модели боли. Так, статистически значимо не менялись ЭД₅₀ метадона, морфина, леворфанола и фентанила после добавления к опиоидам ибупрофена [40]. Такое селективное взаимодействие между системно вводимыми опиоидами и НПВС создает дополнительные трудности в выборе оптимальной комбинации препаратов для клинических исследований. В противоположность этому, накожное введение НПВС радикально меняло ответную реакцию на термическое стимулирование [6]. В наших лабораторных экспериментах показано, что S-ибупрофен (активный энантиомер рацемического ибупрофена) и диклофенак, вводимые накожно, продуцируют дозозависимую и налоксон-нечувствительную анальгезию, с ЭД₅₀, соизмеримой с ЭД₅₀ опиоидов и локальных анестетиков. При комбинированном, совместном введении НПВС и опиоидов наблюдали взаимное усиление действия препаратов с наиболее выраженным синергичным эффектом у метадона и диклофенака [10]. Молекулярный механизм обезболивающих эффектов НПВС в этой парадигме еще предстоит уточнить. Однако можем предположить, исходя из наших и данных литературы, что внутрикожные подтипы термочувствительных рецепторов (TRPV_{1,3}) могут быть вовлечены в механизмы анальгезии после накожного введения S-ибупрофена и диклофенака [28]. Действительно, активация TRPV₁-рецепторов посредством термической стимуляции индуцирует образование простагландинов и также высвобождает другие провоспалительные медиаторы. Хорошо известно, что S-ибупрофен и диклофенак являются неселективными ингибиторами циклооксигеназы-1 (COX-1) и циклооксигеназы-2 (COX-2) и что ингибирование синтеза простагландинов в коже, вероятно, будет способствовать антиноцицептивным эффектам [34]. В других исследованиях показано, что диклофенак вызывает периферические анальгетические эффек-

ты путем активации L-аргинин-NO-cGMP-калиевых каналов [21]. С. R. Tonussi и S. H. Ferreira продемонстрировали, что местное введение диклофенака, но не индометацина, в месте повреждения ткани приводит к анальгетическому эффекту и что этот эффект может быть блокирован локальным введением ингибиторов синтеза оксида азота или cGMP [30].

Молекулярные механизмы синергетического эффекта между мю-опиоидами, диклофенаком и S-ибупрофеном не изучены. Возможно, это является отражением взаимодействия различных периферических механизмов. Морфин и метадон являются сильными агонистами мю-опиоидных рецепторов, тогда как диклофенак и S-ибупрофен – неселективными ингибиторами COX-1 и COX-2. Можно предположить, что усиление анальгетического эффекта комбинации НПВС и опиоида является результатом совместного действия, направленного на уменьшение ноцицептивной проводимости в периферических нейронах. Известно, что простагландин E₂ является основным простагландином в коже, который после возбуждения рецепторов TRPV₁ усиливает высвобождение вещества P и CGRP из ноцицептивных нейронов [20, 22, 28, 36]. Таким образом, эти антиноцицептивные системы являются мишенью диклофенака и метадона, воздействуя на которые комбинация препаратов оказывает сильный и продолжительный анальгетический эффект. На основании полученных лабораторных результатов и данных литературы выбраны и оптимизированы дозы диклофенака и метадона с целью тестирования их эффективности и безопасности в экспериментальной модели боли у людей.

С позиций современной клинической медицины болевые синдромы в зависимости от их этиопатогенеза принято условно разделять на ноцицептивные, невропатические и психогенные. При хронических болевых синдромах чаще всего отмечается смешанный вариант боли с наличием в клинической картине ноцицептивного и невропатического элементов. Применение монотерапии одним анальгетиком неэффективно, а эскалация дозы препарата приводит к непереносимым побочным эффектам. Поэтому и возникает необходимость в создании комбинации анальгетиков, взаимно усиливающих обезболивающий эффект при минимальном появлении побочных осложнений.

В лабораторных исследованиях мы показали, что топиал-комбинация диклофенака и метадона является наиболее эффективной в подавлении боли термического генеза. Метадон представляет собой рацемическую смесь. L-метадон является сильным агонистом мю-опиоидных рецепторов, D-метадон – умеренным антагонистом NMDA-рецепторов, тогда как диклофенак является одним из сильных неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и эффективным модулятором TRPV₃-рецепторов, ответственных за проведение ноцицептивной термической информации [19].

Как известно, хронический болевой синдром клинически проявляется постоянной болью различной интенсивности и повышенной чувствительностью к тактильным стимулам. Целью наших рандомизированных, двойных слепых, перекрестных и плацебо контролируемых исследований была проверка гипотезы, что комбинация диклофенака и метадона (дикломет) эффективно уменьшает интенсивность боли, аллодинию и гипералгезию после интрадермального введения капсаицина – сильного активатора подтипов ванилоидных TRPV_{1,3} и глутаматных рецепторов [14, 15, 31]. Другой целью являлось исследование безопасности введения дикломета.

Средний возраст обследуемых составлял $26,0 \pm 5,6$ года, масса тела $86,0 \pm 14,7$ кг и рост $183,0 \pm 6,1$ см. Ни у одного из них не было зарегистрировано аллодинии или механической гипералгезии до введения капсаицина. У исследуемых контрольной группы сразу после введения капсаицина появлялась сильная ($9,2 \pm 0,9$ по визуальной аналоговой шкале) боль жгучего характера в месте инъекции, интенсивность которой спонтанно уменьшалась в течение минуты до $7,4 \pm 1,6$. Предварительная кожная аппликация 0,2%-ного дикломета уменьшала интенсивность боли после интрадермального введения капсаицина до $6,4 \pm 0,4$ ($p = 0,022$). Предварительно вводимый 0,2%-ный дикломет, по сравнению с плацебо, статистически значимо уменьшал общую площадь аллодинии после введения капсаицина ($3,50 \pm 6,55$ см² и $8,29 \pm 10,98$ см² соответственно) ($p = 0,03$) [15]. Максимальное действие дикломета продолжалось 60 мин и затем уменьшалось, вероятно, в результате снижения внутрикожной концентрации препаратов. Зона механической гипералгезии тоже была уменьшена ($16,41 \pm 17,21$ см²) по сравнению с плацебо группой ($19,33 \pm 20,11$ см²), но это различие не достигало статистически значимого значения ($p = 0,56$) [15].

Центральные побочные эффекты, такие как тошнота, головокружение и седация, регистрировались в течение 2 ч после аппликации дикломета. Интенсивность побочных эффектов определена по шкале: (0) отсутствуют, (1) легкие, (2) средние и (3) тяжелые. Различия в частоте появления побочных эффектов анализировали с использованием теста χ^2 . Анализ не выявил статистически значимых различий в частоте появления центральных побочных эффектов между исследуемыми группами [15]. Отсутствие классических центральных побочных эффектов, таких как эйфория, седация и тошнота, часто наблюдаемых после системного приема опиоидов, значительно увеличивает терапевтический индекс дикломета, что, несомненно, является важным моментом для использования геля при лечении боли периферического генеза.

Таким образом, гипотеза об эффективности и безопасности применения топиал-комбинации диклофенака и метадона подтверждается этим исследованием. Способ, с помощью которого были получены результаты (рандомизированное, двойное

слепое, перекрестное и плацебо контролируемое исследование), относится к наиболее достоверным методам, применяемым в клинических исследованиях. Общеизвестно, что основой доказательной медицины являются именно такие клинические исследования, результаты которых затем служат материалом для систематизированного обзора, метаанализа и разработки на их основе клинических руководств (рекомендаций). При анализе научной литературы мы не нашли данных о нахождении применения комбинации опиоида и НПВС в клинических условиях. Что касается кожного (топикал) применения только диклофенака или только опиоидов при лечении хронической боли периферического генеза, то результаты этих исследований противоречивы и обладают низкой доказательной базой [7, 20].

Таким образом, на периферии опиоидная и неопиоидная системы функционируют как единая антиноцицептивная система, одновременно воз-

действуя на которую малыми дозами анальгетиков можно вызвать сильный и длительный обезболивающий эффект. Использование этих механизмов в создании анальгетических препаратов открывает многообещающие перспективы в лечении острой и хронической боли. Особенно это актуально при лечении нейропатической боли периферического генеза. В настоящее время лечение хронической нейропатической боли, проявляющейся в основном в наличии гиперчувствительности к небольшим стимулам, не приносит ощутимых результатов. Проведенные клинические трансляционные исследования убедительно демонстрируют эффективность дикломета (диклофенак и метадон) в лечении экспериментальной аллодинии и гипералгезии. Отсутствие центральных побочных эффектов значительно увеличивает терапевтический индекс дикломета, что делает его исключительно привлекательным при лечении боли периферического происхождения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armstrong C. P., Blower A. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration // *Gut.* – 1987. – Vol. 28, № 5. – P. 527–532.
2. Brown M. B., Hanpanitcharoen M. N., Martin G. P. An in vitro investigation into the effect of glycosaminoglycans on the skin partitioning and deposition of NSAIDs // *Int. J. Pharm.* – 2001. – Vol. 28, № 225. – P. 113–121.
3. Brown M. B., Martin G. P., Jones S. A. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects // *Drug Delivery.* – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 175–187.
4. Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 104, № 5. – P. 413–421.
5. Cryer B., Kimmey M. B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 105, № 1. – P. 20–30.
6. Dogrul A., Gülmez S. E., Deveci M. S. et al. The local antinociceptive actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the mouse radiant heat tail-flick test // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 4. – P. 927–932.
7. Gallagher R. E., Arndt D. R., Hunt K. L. Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases // *Clin. J. Pain.* – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 190–192.
8. <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
9. Karlsson P. I., Möller A. T., Jensen T. S. et al. Epidermal nerve fiber length density estimation using global spatial sampling in healthy subjects and neuropathy patients // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 186–192.
10. Kolesnikov Y. A., Söritsa D. Analgesic synergy between topical opioids and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the mouse model of thermal pain // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 28, № 1–3. – P. 126–133.
11. Kolesnikov Y. A., Wilson R. S., Pasternak G. W. The synergistic analgesic interactions between hydrocodone and ibuprofen // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97, № 6. – P. 1721–1723.
12. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120, № 3. – P. 594–606.
13. Laine L., Yang H., Chang S. C. et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, № 8. – P. 1190–1195.

REFERENCES

1. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut.*, 1987, vol. 28, no. 5, pp. 527-532.
2. Brown M.B., Hanpanitcharoen M.N., Martin G.P. An in vitro investigation into the effect of glycosaminoglycans on the skin partitioning and deposition of NSAIDs. *Int. J. Pharm.*, 2001, vol. 28, no. 225, pp. 113-121.
3. Brown M.B., Martin G.P., Jones S.A. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Delivery*, 2006, vol. 13, no. 3, pp. 175-187.
4. Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, 1998, vol. 104, no. 5, pp. 413-421.
5. Cryer B., Kimmey M.B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, 1998, vol. 105, no. 1, pp. 20-30.
6. Dogrul A., Gülmez S.E., Deveci M.S. et al. The local antinociceptive actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the mouse radiant heat tail-flick test. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 104, no. 4, pp. 927-932.
7. Gallagher R.E., Arndt D.R., Hunt K.L. Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases. *Clin. J. Pain*, 2005, vol. 21, no. 2, pp. 190-192.
8. <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
9. Karlsson P.I., Moller A.T., Jensen T.S. et al. Epidermal nerve fiber length density estimation using global spatial sampling in healthy subjects and neuropathy patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2013, vol. 72, no. 3, pp. 186-192.
10. Kolesnikov Y. A., Söritsa D. Analgesic synergy between topical opioids and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the mouse model of thermal pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 28, no. 1-3, pp. 126-133.
11. Kolesnikov Y.A., Wilson R.S., Pasternak G.W. The synergistic analgesic interactions between hydrocodone and ibuprofen. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 97, no. 6, pp. 1721-1723.
12. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*, 2001, vol. 120, no. 3, pp. 594-606.
13. Laine L., Yang H., Chang S.C. et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 107, no. 8, pp. 1190-1195.

14. LaMotte R. H., Lundberg L. E., Torebjörk H. E. Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin // *J. Physiol.* – 1992. – Vol. 448. – P. 749–764.
15. Larsen I. M., Drewes A. M., Olesen A. The effect of a combination of diclofenac and methadone applied as gel in a human experimental pain model – a randomized, placebo-controlled trial // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2018. – Vol. 123, № 2. – P. 188–192.
16. Martins S. S., Segura L. E., Santaella-Tenorio J. et al. Prescription opioid use disorder and heroin use among 12–34 year-olds in the United States from 2002 to 2014 // *Addict Behav.* – 2017. – Vol. 65. – P. 236–241.
17. Masclee G. M., Valkhoff V. E., Coloma P. M. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 147, № 4. – P. 784–792.
18. McCarthy B. G., Hsieh S. T., Stocks A. et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 1848–1855.
19. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G. et al. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation // *Data Brief*. – 2016 – Vol. 13, № 6. – P. 668–673.
20. Olesen A. E., Andresen T., Staahl C. et al. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 722–729.
21. Ortiz M. I., Granados-Soto V., Castañeda-Hernández G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2003 – Vol. 76, № 1. – P. 187–195.
22. Papworth J., Colville-Nash P., Alam C. et al. The depletion of substance P by diclofenac in the mouse // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 325, № 2–3. – P. R1–R2.
23. Schmidt M., Sorensen H. T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies // *BMJ*. – 2018. – Vol. 4. – P. 362–372.
24. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen // *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* – 2003. – Vol. 28. – P. 13–17.
25. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System // *Am. J. Ther.* – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 115–121.
26. Singh G., Rosen R. D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective – 1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 51, № 3. – P. 8–16.
27. Smalley W. E., Griffin M. R. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 25, № 2. – P. 373–396.
28. Southall M. D., Li T., Gharibova L. S. et al. Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 304, № 1. – P. 217–222.
29. Stevens J. P., Wall M. J., Novack L. et al. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 12. – P. 1803–1809.
30. Tonussi C. R., Ferreira S. H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization // *Eur. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 14, № 251 (2–3). – P. 173–179.
31. Torebjörk H. E., Lundberg L. E., LaMotte R. H. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans // *J. Physiol.* – 1992. – Vol. 448. – P. 765–780.
32. Tsai J. C., Lin C. Y., Sheu H. M. et al. Noninvasive characterization of regional variation in drug transport into human stratum corneum in vivo // *Pharm. Res.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 632–638.
33. Wang L., Hilliges M., Jernberg T. et al. Protein gene product 9.5–immunoreactive nerve fibres and cells in human skin // *Cell Tissue Res.* – 1990. – Vol. 261, № 1. – P. 25–33.
34. Warner T. D., Mitchell J. A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, № 7. – P. 790–804.
35. Wenk H. N., Brederson J. D., Honda C. N. Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95, № 5. – P. 2083–2097.
36. Wenk H. N., Honda C. N. Immunohistochemical localization of delta opioid receptors in peripheral tissues // *J. Comp. Neurol.* – 1999. – Vol. 408, № 4. – P. 567–579.
37. Wolfe M. M., Lichtenstein D. R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 17, № 24. – P. 1888–1899.
14. LaMotte R.H., Lundberg L.E., Torebjörk H.E. Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J. Physiol.*, 1992, vol. 448, pp. 749-764.
15. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A. The effect of a combination of diclofenac and methadone applied as gel in a human experimental pain model – a randomized, placebo-controlled trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2018, vol. 123, no. 2, pp. 188-192.
16. Martins S.S., Segura L.E., Santaella-Tenorio J. et al. Prescription opioid use disorder and heroin use among 12–34 year-olds in the United States from 2002 to 2014. *Addict Behav.*, 2017, vol. 65, pp. 236-241.
17. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 2014, vol. 147, no. 4, pp. 784-792.
18. McCarthy B.G., Hsieh S.T., Stocks A. et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*, 1995, vol. 45, pp. 1848-1855.
19. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G. et al. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data Brief*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 668-673.
20. Olesen A.E., Andresen T., Staahl C. et al. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. *Pharmacol. Rev.*, 2012, vol. 64, no. 3, pp. 722-729.
21. Ortiz M.I., Granados-Soto V., Castañeda-Hernández G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2003, vol. 76, no. 1, pp. 187-195.
22. Papworth J., Colville-Nash P., Alam C. et al. The depletion of substance P by diclofenac in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, vol. 325, no. 2-3, pp. R1–R2.
23. Schmidt M., Sorensen H.T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*, 2018, vol. 4, pp. 362-372.
24. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur. J. Anaesthesiol., suppl.* 2003, vol. 28, pp. 13-17.
25. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *Am. J. Ther.*, 2000, vol. 7, no. 2, pp. 115-121.
26. Singh G., Rosen R.D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective – 1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *J. Rheumatol.*, 1998, vol. 51, no. 3, pp. 8-16.
27. Smalley W.E., Griffin M.R. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1996, vol. 25, no. 2, pp. 373-396.
28. Southall M.D., Li T., Gharibova L.S. et al. Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, vol. 304, no. 1, pp. 217-222.
29. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L. et al. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, no. 12, pp. 1803-1809.
30. Tonussi C.R., Ferreira S.H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, vol. 14, no. 251 (2-3), pp. 173-179.
31. Torebjörk H.E., Lundberg L.E., LaMotte R.H. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J. Physiol.*, 1992, vol. 448, pp. 765-780.
32. Tsai J.C., Lin C.Y., Sheu H.M. et al. Noninvasive characterization of regional variation in drug transport into human stratum corneum in vivo. *Pharm. Res.*, 2003, vol. 20, no. 4, pp. 632-638.
33. Wang L., Hilliges M., Jernberg T. et al. Protein gene product 9.5–immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res.*, 1990, vol. 261, no. 1, pp. 25-33.
34. Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.*, 2004, vol. 18, no. 7, pp. 790-804.
35. Wenk H.N., Brederson J.D., Honda C.N. Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin. *J. Neurophysiol.*, 2006, vol. 95, no. 5, pp. 2083-2097.
36. Wenk H.N., Honda C.N. Immunohistochemical localization of delta opioid receptors in peripheral tissues. *J. Comp. Neurol.*, 1999, vol. 408, no. 4, pp. 567-579.
37. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1999, vol. 17, no. 24, pp. 1888-1899.

38. Wright J. M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs // *CMAJ*. – 2002. – Vol. 12, № 10. – P. 1131–1137.
39. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022122s006lbl.pdf
40. Zelcer S., Kolesnikov Y., Kovalyshyn I. et al. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Brain. Res.* – 2005. – Vol. 8, № 1–2. – P. 151–156.
41. Zhang W. Y., Li Wan P. A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a meta-analysis // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 1996. – Vol. 21, № 4. – P. 261–282.
38. Wright J.M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ*, 2002, vol. 12, no. 10, pp. 1131-1137.
39. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022122s006lbl.pdf
40. Zelcer S., Kolesnikov Y., Kovalyshyn I. et al. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain. Res.*, 2005, vol. 8, no. 1-2, pp. 151-156.
41. Zhang W.Y., Li Wan P.A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1996, vol. 21, no. 4, pp. 261-282.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Колесников Юрий Алексеевич

Медицинский центр «Кордамед»,
кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог, алголог.
Пярну мantee 80, Таллинн, Эстония.
E-mail: juri.kolesnikov@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Yury A. Kolesnikov

Kordamed AS, Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist
and Emergency Physician, Alcohologist.
Pärnu mnt 80, 10131 Tallinn, Estonia
Email: juri.kolesnikov@mail.ru